

19



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Veröffentlichungsnummer:

0 073 512
A1

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 82107971.2

51 Int. Cl.³: G 01 N 21/07, B 04 B 5/04

22 Anmeldetag: 30.08.82

30 Priorität: 01.09.81 DE 3134560

71 Anmelder: Boehringer Mannheim GmbH,
Sandhoferstrasse 116, D-6800 Mannheim 31 (DE)

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung: 09.03.83
Patentblatt 83/10

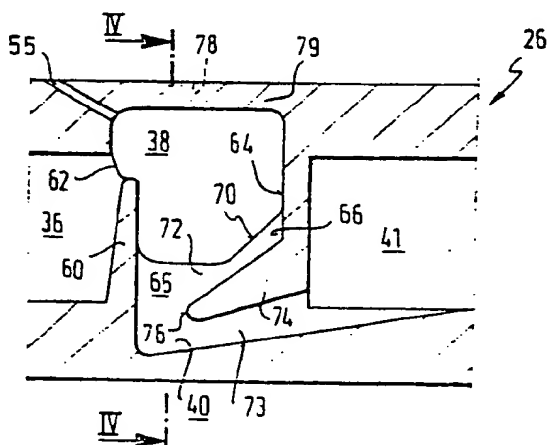
72 Erfinder: Klose, Sigmar, Dr. phil., Breitenloh 7,
D-8131 Berg-2 (DE)
Erfinder: Pasch, Manfred, Anton-Bartl-Strasse 7,
D-8132 Tutzing (DE)
Erfinder: Kleemann, Wolfgang, Dr., Gröberweg 3,
D-8132 Tutzing (DE)
Erfinder: Vieth, Friedhelm, Hauptstrasse 11,
D-8121 Haunshofen (DE)
Erfinder: Buschek, Herbert, Paradiesstrasse 36,
D-8120 Weilheim (DE)

84 Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU
NL SE

54 Vorrichtung und Verfahren zum Steuern und Mischen einer der Zentrifugalkraft ausgesetzten Flüssigkeitsströmung.

57 Vorrichtung zum Steuern und Mischen einer dem Einfluß der Zentrifugalkraft in einem um eine Achse rotierenden Element, insbesondere dem Rotor eines Zentrifugalanalysators ausgesetzten Flüssigkeitsströmung, wobei die zu steuernde Flüssigkeitsmenge ein begrenztes Volumen hat. Im Strömungskanal (36, 41) für die Flüssigkeit ist mindestens eine Staukammer (38) vorgesehen, deren Rauminhalt größer ist als das maximale Flüssigkeitsvolumen. Sie ist so geformt, daß die Flüssigkeit bei einer Rotation des Elements mit einer hinreichend hohen ersten Drehzahl in ihr verbleibt. Mit der Staukammer (38) steht ein Auslaufkanal (40) in Verbindung, der so geführt und angeordnet ist, daß mindestens ein Teil (76) davon radial näher zur Rotationsachse als die Flüssigkeitsoberfläche während der Rotation mit der ersten Drehzahl liegt. Seine Wände (64, 65, 66) bestehen aus einem von der Flüssigkeit benetzbaren Material. Sein Querschnitt ist so gestaltet, daß die Flüssigkeit bei einer zweiten Drehzahl, die kleiner ist als die erste Drehzahl, durch Grenzflächenkraft getrieben in den Auslaufkanal (40) eindringt.

Weiter wird ein entsprechendes Verfahren beschrieben.



EP 0 073 512 A1

Vorrichtung und Verfahren zum Steuern und Mischen
einer der Zentrifugalkraft ausgesetzten Flüssigkeits-
strömung.

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Steuern und Mischen einer dem Einfluß der Zentrifugalkraft in einem um eine Achse rotierenden Element, insbesondere dem Rotor eines Zentrifugalanalysators ausgesetzten Flüssigkeitsmenge, wobei die zu steuernde Flüssigkeitsmenge ein
5 begrenztes Volumen hat, sowie ein Verfahren zum Betreiben einer derartigen Vorrichtung.

Die Erfindung ist insbesondere zur Verwendung in Zentrifugalanalysatoren geeignet, wie sie seit einer Reihe von Jahren für Zwecke der chemischen Analyse, insbesondere in der klinischen Chemie, gebräuchlich sind. Derartige Analysatoren zeichnen sich besonders durch ihren relativ einfachen mechanischen Aufbau und demzufolge große Zuverlässigkeit
10 aus. Sie haben im allgemeinen kreissymmetrisch aufgebaute Rotoren mit einer Mehrzahl von radial verlaufenden Strömungskanälen, die mehrere Kammern verbinden. Jeder Strömungskanal weist von innen nach außen üblicherweise einen muldenförmig ausgebildeten Reagenzraum, einen Probenraum und einen
15 Meßraum auf, der bei den bekannten Einrichtungen als optische Küvette ausgebildet ist. Üblicherweise werden der Reagenzraum und der Probenraum bei stehendem Rotor mit flüssigem Reagenz beziehungsweise der zu untersuchenden flüssigen Probe (meist Serum oder Plasma des Blutes) ge-
20 füllt. Danach wird der Rotor in verhältnismäßig schnelle Umdrehung (größenordnungsmäßig 1000 Umdrehungen/Minute) versetzt, so daß das Reagenz von der Zentrifugalkraft durch den Strömungskanal in die Probenkammer und Probe und Reagenz

gemeinsam durch die Fortsetzung des Strömungskanal
in die optische Küvette getrieben werden. Während der
Rotation des Rotors wird dann die optische Absorption
des Reaktionsgemisches in den verschiedenen Küvetten
5 mit Hilfe geeigneter Detektoren und einer die Synchronisation
des Rotorlaufs und der Auswerteeinrichtungen ermöglichenden
elektronischen Schaltung gemessen. Ein besonderer Vorteil
der Zentrifugalanalysatoren besteht hierbei darin, daß der
Reaktionsverlauf in allen Küvetten des Rotors praktisch
10 gleichzeitig verfolgt werden kann und dadurch eine be-
sonders genaue Auswertung insbesondere dann möglich ist,
wenn die Kinetik der Reaktion die gewünschte Aussage über
einen bestimmten Bestandteil der Probenflüssigkeit gibt.
Das Prinzip des Zentrifugalanalysators ist aus zahlreichen
15 Publikationen bekannt, so daß hier nicht weiter darauf ein-
gegangen werden soll.

Ein Nachteil der bekannten Zentrifugalanalysatoren besteht
darin, daß sie nur relativ einfache Reaktionsabläufe erlauben.
20 Wie beschrieben, werden eine oder in Ausnahmefällen auch
mehrere Reagenzflüssigkeiten in einem Arbeitsgang mit der
Probe vermischt und durch Zentrifugalkraft in die Küvette
transportiert. Die Reaktion muß deswegen notwendigerweise
einstufig sein, das heißt es gibt insbesondere kein Möglich-
25 keit, zunächst eine Vorreaktion mit einem ersten Reagenz
ablaufen zu lassen und dann, gegebenenfalls nach einer ent-
sprechenden Inkubationszeit, eine zweite Reaktion mit einem
weiteren Reagenz durchzuführen. Derartige zweistufige
Reaktionen sind aber insbesondere in der klinischen Analytik
30 von erheblicher Bedeutung. In der DE-PS 20 09 993 ist im
Zusammenhang mit einer anderen Aufgabenstellung eine Ein-
richtung beschrieben, die eine Steuerung, das heißt ein
Unterbrechen, gezieltes Freigeben und Umlenken einer Flüssig-

keitsströmung in einer Einrichtung der eingangs erwähnten Art erlaubt. Bei dieser bekannten Vorrichtung sind im Strömungskanal der Flüssigkeit Hohlräume vorgesehen, die jeweils durch einen siphonartigen Kanal mit dem anschließenden
5 Hohlraum verbunden sind. Derjenige Teil des Siphon, der der Rotationsachse am nächsten liegt, ist dieser näher als der Flüssigkeitsspiegel in dem Hohlraum bei der Rotation des Rotors. Dadurch wird zunächst nur der Hohlraum und der anschließende Teil des siphonförmigen Kanals mit
10 Flüssigkeit gefüllt. Das Weiterströmen der Flüssigkeit aus dem Hohlraum in die sich an den Siphon anschließende Kammer wird dadurch bewerkstelligt, daß ein entsprechender Gasdruck an den Hohlraum angelegt wird, der die Flüssigkeit durch den Siphon treibt. Die Zuführung des notwendigen
15 Druckgases zu dem Rotor kann nur in dessen Zentrum erfolgen und ist notwendigerweise aufwendig in der Konstruktion. Sie erfordert eine spezielle Rotorgestaltung, durch die der Konstruktion des Rotors in anderer Hinsicht unerwünschte Beschränkungen auferlegt werden.

20

Aus der DE-OS 20 22 084 ist eine Vorrichtung bekannt, bei der ein Flüssigkeit, insbesondere eine Proben-
25 flüssigkeit, wie zum Beispiel Blut, zum Zwecke des Abzentrifugierens von festen Bestandteilen in entsprechende Kammern geschleudert wird, aus denen sie beim Anhalten des Rotors aufgrund der Schwerkraft in zentripetal schräg nach unten führende Kanäle ab-
30 fließt. Diese Einrichtung hat einen erheblichen Platzbedarf und birgt, wollte man sie zum Steuern des Flüssigkeitsstroms verwenden, das Risiko, daß ein Teil der Flüssigkeit unkontrolliert durch die relativ großen Kanäle weiterströmt.

35

Ein anderes Problem der bekannten Zentrifugalanalysatoren bezieht sich auf die Durchmischung der Flüssigkeit. Es ist für die Analyse sehr wesentlich, daß Reagenz und Probe in kurzer Zeit und möglichst vollständig durchmischt werden, bevor sie in die Meßküvetten gelangen. Zur Erreichung dieses
5 Zieles sind bereits eine Vielzahl von Verbesserungen an Zentrifugalanalysatoren vorgeschlagen worden, beispielsweise die Verwendung verschieden geformter Strömungshindernisse, die die Vermischung der sie durchströmenden Flüssigkeit
10 verbessern sollen. Eine andere bekannte Vorrichtung zum Mischen von Probe und Reagenz in einem Zentrifugalanalysator ist der US-PS 3,795,451 zu entnehmen. Deren Rotor weist eine Probenkammer auf, die durch eine senkrechte Wand von der radial auswärts liegenden Meßküvette getrennt ist.

15

20

25

30

35

Am oberen Ende der Trennwand ist ein Durchlaß von der Größe einer Kapillare vorgesehen. Radial innen von der Probenkammer liegt eine Reagenzkammer, wobei die Trennwand zwischen diesen schräg nach unten geneigt ist und an ihrem Unterende einen Durchlaß von der Abmessung einer Kapillare aufweist. Im Betrieb wird zunächst das Reagenz bei einer niedrigen Rotordrehzahl in die Probenkammer getrieben, die gleichzeitig als Mischkammer dient. Nach einer vorgegebenen Zeit wird die Drehzahl erhöht, wodurch die Reaktionslösung aus der Probenkammer in die Küvette getrieben wird. Mit einer derartigen Einrichtung, bei der die Verbindungskapillare zwischen Reagenzkammer und Probenkammer einerseits und zwischen Probenkammer und Küvette andererseits jeweils an der zentrifugal außen liegenden Wand der Kammern angeordnet ist und ausschließlich in Richtung der Zentrifugalkraft verläuft, wird zwar möglicherweise die Durchmischung von Reagenz und Probe in der Probenkammer verbessert, ein gleichzeitiges Steuern des Reaktionsablaufes in dem zuvor angesprochenen Sinne zur Erreichung einer möglichst vielfältigen Behandlung der Reaktionslösung, wird bei dieser vorbekannten Vorrichtung jedoch nicht erreicht (und in der Druckschrift auch nicht angestrebt).

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Steuern, das heißt Umlenken, Unterbrechen und Freigeben einer volumermäßig beschränkten Flüssigkeitsströmung und gleichzeitig ein Durchmischen der Flüssigkeit in einem rotierenden Element zu erreichen, wobei die entsprechende Vorrichtung zuverlässig und ohne bewegliche Teile arbeiten und auf engem Raum zu realisieren sein soll.

Diese Aufgabe wird bei einer Vorrichtung der eingangs bezeichneten Art dadurch gelöst, daß im Strömungskanal

für die Flüssigkeit eine nach radial außen geschlossene Staukammer vorgesehen ist, deren Rauminhalt größer ist als das maximale Flüssigkeitsvolumen und die so geformt ist, daß die Flüssigkeit bei einer Rotation des Elements mit einer hinreichend hohen ersten Drehzahl in ihr verbleibt und mit der Staukammer ein Auslaufkanal in Verbindung steht, der so geführt und angeordnet ist, daß mindestens ein Teil davon radial näher zur Rotationsachse als die Flüssigkeitsoberfläche während der Rotation mit der ersten Drehzahl liegt, dessen Wände aus einem von der Flüssigkeit benetzbaren Material bestehen und dessen Querschnitt so gestaltet ist, daß die Flüssigkeit bei einer zweiten Drehzahl, die kleiner ist als die erste Drehzahl, durch eine Grenzflächenkraft getrieben in den Auslaufkanal eindringt. Das entsprechende Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man die Flüssigkeit mit einer Drehzahl, die in einer Zentrifugalbeschleunigung resultiert, die größer ist als die Gravitationsbeschleunigung, in den Stauraum treibt und nach Ablauf der gewünschten Aufenthaltsdauer in dem Stauraum die Drehzahl soweit senkt, daß die Flüssigkeit den mit dem Stauraum verbundenen Auslaufkanal, durch Kapillarkraft getrieben, füllt.

Im Gegensatz zu der zuvor erwähnten bekannten Vorrichtung, zeichnet sich also die Erfindung dadurch aus, daß eine Staukammer vorgesehen ist, deren Auslaufkanal nicht unmittelbar radial nach außen mit der nächsten Kammer verbunden ist, sondern zumindest teilweise radial näher zur Rotationsachse liegt als die Flüssigkeitsoberfläche, die sich während der Rotation mit einer hinreichend hohen ersten Drehzahl in der Staukammer ausbildet. Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren soll diese erste Drehzahl mindestens etwa so hoch sein, daß die daraus resultierende Zentrifugalbeschleunigung in der Staukammer etwa der Gravitationsbe-

schleunigung entspricht. In diesem Fall erhält die Flüssigkeit einen nach unten und innen geneigten Meniskus, verbleibt aber während der Rotation mit der ersten Drehzahl in der Staukammer und gegebenenfalls, ähnlich wie bei der zuvor erwähnten siphonartigen Konstruktion, einem Teil des Auslaufkanals.

Im Gegensatz zu der in der US-PS 3,795,451 beschriebenen Vorrichtung wird das Weiterströmen der Flüssigkeit nicht durch eine Erhöhung der Drehzahl, sondern durch eine Senkung der Drehzahl erreicht. Im Zusammenhang damit ist wichtig, daß der Auslaufkanal der Staukammer aus einem von der Flüssigkeit benetzbaren Material besteht. In diesem Fall sind die Adhäsionskräfte, die zwischen der Wand des Kanals und der Flüssigkeit wirken, größer als die Kohäsionskräfte zwischen den Flüssigkeitsteilchen und infolgedessen hat die Flüssigkeit das Bestreben, die sie begrenzende Wand zu benetzen. Man spricht in diesem Fall auch von einer positiven Grenzflächenenergie, die zu einer entsprechenden Grenzflächenkraft führt. Der Auslaufkanal ist in seinem Querschnitt so gestaltet, daß diese Grenzflächenkraft oder Kapillarkraft die Flüssigkeit bei Abwesenheit anderer Kräfte und gegebenenfalls auch ohne Unterstützung durch die Schwerkraft in den Auslaufkanal ansaugt.

Um eine Saugwirkung entfalten zu können, muß der Auslaufkanal kapillaraktiv gestaltet sein.

- Besonders bevorzugt ist eine längliche, beispielsweise rechteckförmige Querschnittsgestaltung des Auslaufkanals, bei der die kleinere Dimension des Rechteckes so klein ist, daß eine Saugwirkung in dem gewünschten Ausmaß erreicht wird, während die längere Dimension des Querschnittsrechteckes so bemessen ist, daß insgesamt die für die gewünschte Strömung notwendige Querschnittsfläche resultiert.
- 5
- 10 Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahrensvorschlag tritt die Flüssigkeit, wie erwähnt, bei einer Senkung der Drehzahl in den Auslaufkanal ein und füllt diesen. Durch geeignete, im folgenden noch mehr im einzelnen beschriebene Maßnahmen, kann sie dann aus dem Auslaufkanal
- 15 in einen entsprechenden Aufnahmeraum weitertransportiert werden, so daß die gewünschte Steuerung der Flüssigkeit allein durch eine entsprechende Variation der Drehzahl erreicht wird. Überraschenderweise führt die enge, kapillarförmige Gestaltung des Auslaufkanals nicht zu einer Sperrwirkung, die erst durch eine Erhöhung der Drehzahl überwunden werden müßte, sondern die Kapillarkraft läßt sich
- 20 mit Hilfe der erfindungsgemäßen konstruktiven Maßnahmen
- 25

vorteilhaft nutzen, um ein Weiterleiten der Flüssigkeit auch ohne Unterstützung anderer Kräfte, insbesondere der Schwerkraft oder eines entsprechenden Gasdruckes zu erreichen. Gleichzeitig werden mehrere
5 in die Staukammer zugeführte flüssige Komponenten intensiv und schnell durchmischt. Es ist wohl als unerwartet anzusehen, daß eine derartige, insbesondere in einem Zentrifugalanalysator auf engem Raum unterzubringende und mit sehr kleinen Querschnittsdimensionen
10 arbeitende Vorrichtung sehr zuverlässig funktioniert, wie praktische Erfahrungen mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung zeigen.

Die Erfindung wird im Folgenden anhand eines in der
15 Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert, wobei auch auf bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung und die damit verbundenen Vorteile eingegangen wird.

Es zeigen:

20 Figur 1 eine schematische Darstellung des Rotors eines Zentrifugalanalysators mit einem darauf befindlichen Einsetzelement, das den Strömungskanal für die Flüssigkeit enthält.

25 Figur 2a und 2b den Querschnitt von der Seite und die Aufsicht eines entsprechenden Einsetzelementes, das die erfindungsgemäße Vorrichtung aufweist.

Figur 3 eine Detailansicht einer erfindungsgemäßen Steuer- und Mischvorrichtung in einem Einsetzelement gemäß Figur 2.

30 Figur 4 einen Querschnitt entlang der Linie IV - IV in Figur 3 und

Figur 5 a bis d eine der Figur 3 entsprechende Darstellung, aus der der Funktionsablauf der erfindungsgemäßen Vorrichtung zu ersehen ist.

Die Erfindung wird im Folgenden anhand eines speziell
gestalteten Rotors eines Zentrifugalanalysators er-
läutert, der sich insbesondere dadurch auszeichnet,
daß die Probenkammer und die Meßküvette sowie der
5 beide verbindende Strömungskanal sich in einem von der
Basis des Rotors getrennten Einsatzelement befinden,
in dem die notwendigen Reagenzien auf einem Trägermaterial,
beispielsweise in Form von Reagenzpapieren untergebracht
sind. Es sei jedoch betont, daß die Erfindung auf jedes
10 rotierende Element, in dem ein begrenztes Flüssigkeits-
volumen im beschriebenen Sinne gesteuert und gemischt
werden soll, anwendbar ist. Dies gilt insbesondere für
Rotoren von Zentrifugalanalysatoren unabhängig davon, ob
sie einstückig oder aus mehreren Teilen hergestellt sind
15 und ob die Reagenzien als Flüssigkeiten in den Rotor ein-
gefüllt werden oder in fester Form darin vorhanden sind.

In Figur 1 erkennt man einen in seiner Gesamtheit mit dem
Bezugszeichen 10 bezeichneten Rotor eines Zentrifugalan-
20 lysators, der sich um eine Rotationsachse R drehen kann.
Er ist stark vereinfacht dargestellt und besteht im
wesentlichen aus einer Rotorbasis 12, auf dem mehrere
Einsatzelemente 14 in verschiedenen Positionen befestigt
werden können, wobei in der Figur der Übersichtlichkeit
25 halber nur ein Einsatzelement 14 dargestellt und ein
weiteres in strichpunktierten Linien angedeutet ist.
Die Einsatzelemente 14 erstrecken sich im wesentlichen
in radialer Richtung entlang den strichpunktierten
Linien 16. Sie bestehen jeweils im wesentlichen aus einem
30 Grundkörper 18 und einem Deckelteil 20. In Figur 1 er-
kennt man die Probenkammeröffnung 22 und das Küvetten-
fenster 24.

Figur 2 zeigt Einzelheiten eines Einsatzelementes 14,
35 das mit zwei erfindungsgemäßen Steuer- und Mischvorrichtungen

26 und 28 versehen ist, die im Folgenden einfachheits-
halber als Mischventile bezeichnet werden. Der Strömungs-
kanal für die Flüssigkeit in dem Einsatzelement geht
aus von einer Probenkammer 30 durch einen Verbindungs-
5 kanal 32 und 4 Reagenzfelder 33 bis 36 in die Staukammer 38
des ersten Mischventils 26. Aufgrund der im Folgenden näher
beschriebenen Funktionsweise des Mischventils 26, gelangt
die Flüssigkeit im Strömungskanal weiter durch den Aus-
laufkanal 40 in drei weitere Reaktionsfelder 41, 42 und
10 43. Von dort gelangt sie in die Staukammer 44 und, gezielt
gesteuert aufgrund der Funktion des Mischventils 28, in
den Auslaufkanal 46 und von dort in die Küvette 48, die
aus dem eigentlichen Meßraum 50 und einem Küvettenvorraum
52 besteht. Sie ist nach oben und unten mit durchsichtigen
15 Küvettenfenstern 54 versehen. Die beiden Mischventile 26
und 28, sowie der Küvettenvorraum 52 sind mit Entlüftungs-
kanälen 55, 56 und 57 versehen. Das Einsatzelement 14 ist
auf dem Rotor so eingebaut, daß es im wesentlichen radial
von innen nach außen angeordnet ist, wobei die Proben-
20 kammer am nächsten zum Zentrum liegt.

Die "Reagenzfelder" 33 bis 36 und 41 bis 43 sind jeweils durch Über-
58 strömkäme miteinander verbunden und können verschiedene Funktionen er-
füllen und in verschiedenerelei Weise gestaltet sein. Bevorzugt enthalten
25 die Felder 33 bis 36 eines oder mehrere Papiere, die mit ge-
trockneten Reagenzien versehen sind. Das Reagenzfeld
41 ist im Zusammenhang mit der Funktion des erfindungs-
gemäßen Mischventils 26 bevorzugt tiefer ausgebildet,
wie insbesondere aus der Aufsicht auf das Einsatzelement
gemäß Figur 2b zu ersehen ist. Je nach dem durchzuführenden
30 Analyseverfahren kann es zweckmäßig sein, wenn dieses
Reagenzfeld lediglich ein Saugvlies als kapillaraktiv
wirkende Füllung enthält, das kein Reagenz trägt. In anderen
Fällen wird aber auch dieses Vlies als Reagenzträger benutzt.

Die Reagenzfelder 42 und 43 erfüllen wieder ähnliche Zwecke wie die Reagenzfelder 33 bis 36, enthalten aber Reagenzien für eine zweite Verfahrensstufe des mit dem Einsatzelement 14 durchzuführenden Analyseverfahren.

5

Im Betrieb wird eine in geeigneter Weise verdünnte zu analysierende Probe durch die Öffnung 22 in die Probenkammer 30 bei stehendem Rotor eingefüllt. Danach wird der Rotor in Drehung versetzt, so daß die Probenlösung aus der Probenkammer in das erste Reagenzfeld 33 und durch die weiteren Reagenzfelder 34 bis 36 in das erste Mischventil 26 gelangt. Beim Durchströmen der Reagenzfelder werden die in diesen enthaltenen Reagenzien aufgelöst und gelangen mit der Probenlösung in das Mischventil 26. Die Funktionsweise der in den Reagenzfeldern enthaltenen Reagenzträger und der Vorgang des Auflöserns der Reagenzien ist in der DE-OS 30 44 385 näher beschrieben, auf die hier Bezug genommen wird. Aus dem ersten Satz Reagenzfeldern gelangt die Flüssigkeit, wie erwähnt, in die Staukammer 38 des Mischventils 26, wo sie solange verbleibt, wie eine hinreichend hohe Drehzahl des Rotors 10 aufrechterhalten wird. Diese Zeit bestimmt sich insbesondere nach der für die erste Verfahrensstufe notwendigen Inkubationszeit des Reaktionsgemisches.

25 Aufbau und Funktion des Mischventils 26 werden im Folgenden anhand der Figuren 3 bis 5 näher beschrieben.

Figur 3 zeigt einen vergrößerten Ausschnitt der Querschnittsdarstellung gemäß Figur 2. Man erkennt das staukammerseitige Ende des Reagenzfeldes 36, das mit einer Trennwand 60 abgeschlossen ist, die auf der Seite des Reagenzfeldes schräg von radial einwärts unten nach radial auswärts oben geneigt ist. Oberhalb der Trennwand befindet sich die Einlauföffnung 62 der Staukammer 38.

35

Die Staukammer 38 ist in der dargestellten Ausführungsform derart ausgebildet, daß sie in zentrifugaler Richtung, also in Figur 5 nach rechts vollständig geschlossen ist.

Der radial äußerste Teil der Staukammer wird als Staukammerboden 64 bezeichnet.

Aus der Staukammer heraus führt der Auslaufkanal

5 40, der, wie aus dem Querschnitt nach Figur 4 deutlich zu ersehen ist, einen länglichen, im wesentlichen rechteckigen Querschnitt aufweist. Aus den Figuren 3 und 4 ist deutlich zu ersehen, daß die eigentliche Staukammer 38 sehr viel tiefer (Distanz a) ausgebildet ist, das heißt in der
10 Querschnittsdarstellung nach Figur 4 sehr viel breiter ist, als der Auslaufkanal 40. Die Fläche ⁶⁵ begrenzt den Auslaufkanal zusammen mit der Innenfläche ⁶⁷ des Deckels 20 auf eine Breite b. Die Fläche ⁶⁵ erstreckt sich mit ihrem Bereich 66 in die Staukammer 38. In den
15 Figuren erkennt man die Fläche 70, die auf der radial äußeren Seite der Staukammer 38 durch den Übergang von der großen Tiefe a der Staukammer auf die geringe Tiefe b des Auslaufkanals 70 entsteht.

20 In radialer Richtung betrachtet, also in der Zeichenebene von Figur 3, verläuft der Auslaufkanal 40 in einem ersten Abschnitt 72 nach radial innen und unten, also mit einer Richtungskomponente auf die Rotationsachse R zu. In dem
25 zweiten Abschnitt 73 dagegen verläuft der Auslaufkanal mit einer Richtungskomponente radial von der Rotationsachse weg. Beide Abschnitte werden durch die Stauwand 74 getrennt. Der am nächsten zur Rotationsachse R liegende Teil der Stauwand 74 wird als Scheitelpunkt 76 bezeichnet. Der zweite Abschnitt des Auslaufkanals mündet in zentrifugaler
30 Richtung in einen Aufnahmeraum, der bei dem hier dargestellten Mischventil 26 durch das Reagenzfeld 41 gebildet wird. Der Auslaufkanal 46 des Mischventils 28 mündet in den Küvettenvorraum 52 (Figur 2). Wesentlich

ist, daß das Ende des Auslaufkanals, das heißt seine Mündung in den sich anschließenden Aufnahmeraum 41 beziehungsweise 52 weiter weg von der Rotationsachse liegt, als der radial äußerste Teil der Staukammer.

5

In Figur 3 erkennt man schließlich noch einen Überlaufkanal 78 in der oberen Wand ⁷⁹ der Staukammer 38, durch den bei der ersten Drehzahl ein ein bestimmtes Grenzwert übersteigendes Flüssigkeitsvolumen abfließen kann. Dieser Überlaufkanal 78 ist nur dann notwendig, wenn die Staukammer 38 in an sich bekannter Weise gleichzeitig zur Begrenzung des aus dem Mischventil 26 weitergeleiteten Volumenstroms verwendet werden soll. Er ist daher in der Zeichnung gestrichelt dargestellt.

10

15

Die Funktionsweise der erfindungsgemäßen Steuer- und Mischvorrichtung wird im Folgenden anhand der in den Figuren 5a bis 5d dargestellten Verfahrensschritte näher beschrieben. Über den Figuren befindet sich ein Diagramm für den Drehzahlverlauf des Analysatorrotors, durch das das verwendete Drehzahlprogramm verdeutlicht wird.

20

Figur 5a zeigt das Stadium, bei dem die Flüssigkeit aus dem letzten Reagenzfeld 36 der ersten Stufe mit einer hinreichend hohen Drehzahl (im Beispiel 1000 Umdrehungen/Minute) herausgeschleudert wird und in die Staukammer 38 gelangt. Diese Drehzahl muß so hoch bemessen sein, daß die Flüssigkeit durch Zentrifugalkraft gegen den Staukammerboden 64 gedrückt wird. Je nach der Relation zwischen der auf die Flüssigkeit wirkenden Zentrifugalkraft einerseits und der Schwerkraft

30

35

andererseits, bildet sich eine mehr oder weniger stark gekrümmte und geneigte Flüssigkeitsoberfläche 80.

Die Drehzahl muß dabei so hoch bemessen sein, daß die Flüssigkeit im Kräftespiel zwischen der Zentrifugalkraft und der ihr in dem ersten Abschnitt 72 des Auslaufkanals entgegenwirkenden Kapillarkraft noch nicht weiter als maximal bis zu dem Scheitelpunkt 76 in den Auslaufkanal eindringt.

Figur 5b zeigt den Zustand während der Rotation mit der ersten Drehzahl. Man erkennt aus dieser Figur auch die Funktion des fakultativ vorgesehenen Überlaufkanals 78, der sich an der Stelle befindet, an der die Flüssigkeitsoberfläche 80 bei der entsprechenden Drehzahl und dem gewünschten maximalen Volumen endet.

Figur 5c zeigt das Auslaufen der Flüssigkeit durch den Auslaufkanal 40. Wie aus dem Drehzahldiagramm über der Figur zu ersehen ist, wurde die Drehzahl erheblich vermindert, beispielweise auf ca. 50 Umdrehungen/Minute. Die Oberfläche 80 wird dadurch sehr viel weniger steil, weil die Zentrifugalkraft bei dieser geringen Drehzahl weniger stark ist als die Schwerkraft. Nun überwiegt in dem ersten Abschnitt 72 des Auslaufkanals 40, der im wesentlichen entgegen der Zentrifugalrichtung verläuft, die Kapillarkraft gegenüber der Zentrifugalkraft. Im zweiten Abschnitt 73 des Auslaufkanals wirken beide Kräfte in der gleichen Richtung, weil dieser eine Richtungskomponente in Zentrifugationsrichtung hat. Dadurch füllt sich, wie aus Figur 5c zu ersehen ist, der Auslaufkanal aufgrund der Kapillarkraft mit Flüssigkeit.

In Figur 5d ist ein Verfahrensstadium dargestellt, bei dem die Drehzahl langsam wieder erhöht wurde. Dies darf erst geschehen, wenn die Flüssigkeit im Auslaufkanal einen Punkt erreicht hat, der weiter
5 weg von der Rotationsachse liegt als der Staukammerboden 64. Wenn in diesem Zustand (wie beispielsweise in Figur 5c dargestellt) die Drehzahl langsam wieder erhöht wird, wirken auf die Flüssigkeitsteilchen in dem von der Staukammer 38 abgewandten Teil des Auslauf-
10 kanals 40 in dem Zentrifugations-Kraftfeld stärkere Kräfte als auf die im staukammerseitigen Teil des Auslaufkanals 40 befindlichen Wasserteilchen der Flüssigkeit. Dieser Effekt ist vergleichbar dem Wirkprinzip eines im chemischen Labor gebräuchlichen Saughebers im Schwere-
15 feld. Bei der langsamen Beschleunigung des Rotors wird dadurch die Flüssigkeit in den Aufnahme-
raum 41 beziehungsweise 52 getrieben. In Figur 5d ist der Zustand dargestellt, bei dem die gesamte Flüssigkeit den Scheitelpunkt 76 gerade überwunden hat und wieder auf die volle erste
20 Drehzahl beschleunigt werden kann.

Die Staukammer 38 kann in verschiedenerlei Weise gestaltet sein, wobei die für den Einzelfall sinnvollste Gestaltung durch Versuche bestimmt werden kann. Jedenfalls muß ihr Fassungs-
25 vermögen bei der ersten Drehzahl größer sein als das maximale Volumen der Flüssigkeit. Für den erfindungsgemäßen Effekt ist es günstig, wenn die Staukammer 38 eine im Verhältnis zum Volumen relativ kleine benetzte Oberfläche aufweist. Da sie nämlich aus praktischen Gründen bevorzugt aus dem gleichen Material wie der Auslaufkanal besteht, wird auch ihre
30 Oberfläche von der Flüssigkeit benetzt. Dieser Effekt würde bei einer zu engen Gestaltung der Staukammer 38 der gewünschten Kapillarkwirkung des Auslaufkanals 40 entgegenwirken.

Der Auslaufkanal 40 selbst kann im Rahmen der vor-
liegenden Erfindung ebenfalls stark variiert werden.
Die gewünschte Kapillarwirkung kann statt der in
den Figuren dargestellten rechteckigen Querschnitts-
5 gestaltung auch durch eine entsprechende Faserfüll-
lung oder beispielsweise durch ein Nutenprofil reali-
siert sein. In jedem Fall wird die Kraft, mit der
die Flüssigkeit in den Kapillarspalt des Auslaufkanals
40 gesogen wird, einerseits durch die Benetzungseigen-
10 schaften des Materials und andererseits durch die charak-
teristische Breite b des Kapillarspaltes bestimmt. Im
Einzelfall läßt sich die optimale Relation von Kapillar-
spaltquerschnitt, insbesondere der charakteristischen
Breite b , verwendetem Material und Verlauf des Aus-
15 laufkanals 40 durch Versuche bestimmen.

Die in den Figuren dargestellte Gestaltung des Aus-
laufkanals 40, bei der dieser in seinem durch den Be-
reich 66 der Fläche 65 definierten Bereich bereits
20 während der Rotation mit der ersten Drehzahl zwangsweise
benetzt wird, ist besonders bevorzugt, da die Zuverlässig-
keit der erfindungsgemäßen Einrichtung dadurch erhöht
wird.

Andererseits sind aber auch Anwendungsfälle denkbar, bei denen diese Maßnahme nicht notwendig oder zweckmäßig ist und der Auslaufkanal an einer Stelle in die Staukammer mündet, die bei Rotation mit der ersten
5 Drehzahl nicht von der Flüssigkeit benetzt wird.

Bevorzugt ist der Aufnahmeraum 41 mit einer kapillaraktiven Füllung oder Gestaltung versehen. Das heißt es ist beispielsweise ein Vlies vorhanden, durch das
10 die Flüssigkeit, wenn sie den Auslaufkanal vollständig gefüllt hat, in den Aufnahmeraum angesaugt wird. Bei dieser Ausführungsform der Erfindung ist es nicht notwendig, daß der Auslaufkanal 40 in seinem zweiten Abschnitt 73 in zentrifugaler Richtung verläuft. Er
15 könnte beispielsweise auch von der Staukammer 38 aus unmittelbar senkrecht nach unten verlaufen, so daß beim Absenken der Drehzahl die Flüssigkeit nur noch durch Kapillarkraft und nicht, wie zuvor beschrieben, durch eine zusätzliche Zentrifugalwirkung in den Auf-
20 nahmeraum 41 gefördert wird.

In einer praktisch bewährten Ausführungsform der Erfindung wird Polymethylmetacrylat als Material für das Einsetzelement verwendet, das die notwendigen
25 Benetzungseigenschaften gegenüber den in der klinischen Analytik üblichen Flüssigkeiten hat. Soll das Einsetzelement als Kunststoffspritzteil in großen Zahlen hergestellt werden, so ist insbesondere Polystyrol als Material geeignet..

30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung, bei der die von dem Mischventil 26 aufzunehmende Flüssigkeitsmenge 40 bis 45 μ l beträgt, hat sich in praktischen Versuchen ein Auslaufkanal mit einer charakteristischen Breite zwischen 0,2 und 1 mm,
35

bevorzugt 0,5 mm bewährt, wobei die Längsdimension des Querschnitts ca. 2 bis 4 mm betrug.

5 Überraschenderweise erlauben die beschriebenen erfindungsgemäßen Mischventile 26 und 28 nicht nur das Steuern des Flüssigkeitsstroms insbesondere bei mehrstufigen analytischen Verfahren, sondern es wird zugleich eine sehr gute Durchmischung der Flüssigkeit erzielt. Dieser zunächst unerwartete Effekt der erfindungsgemäßen Konstruktion läßt sich wohl so erklären, daß sich in 10 der Staukammer 38 zunächst Schichten verschiedener Konzentration bilden, die sich nur relativ langsam durchmischen. Beim Absenken der Drehzahl treten diese Schichten dann wohl im wesentlichen parallel in den Auslaufkanal 40 ein. Dort werden sie während des Auslaufens gemischt. 15

Nachdem die zu untersuchende Flüssigkeit in dem Ein- satzelement 14 in der zuvor geschilderten Weise das Mischventil 26 durch Absenken und Wiedererhöhen der 20 Drehzahl durchlaufen hat, gelangt sie, wie beschrieben, in das Reagenzfeld 41, das als Aufnahmekammer fungiert. Wie aus Figur 2b zu ersehen ist, ist dieses Reagenzfeld bevorzugt tiefer ausgeführt als die anderen Reagenzfelder, so daß das gesamte Flüssigkeitsvolumen in diesem 25 Reagenzfeld aufgenommen werden kann. Von dort gelangt sie bei weiter erhöhter Dreh-

zahl durch die gegebenenfalls mit entsprechenden Trocken-
reagenzien oder anderen in der DE-OS 50 44 585 be-
schriebenen Einrichtungen gefüllten Reagenzfelder 42
und 43 in das zweite Mischventil 28. In diesem Misch-
ventil bleibt die Flüssigkeit, wie im ersten Misch-
ventil 26, solange die erste höhere Drehzahl aufrecht
erhalten wird. Wenn die gegebenenfalls gewünschte zweite
Inkubationszeit abgelaufen ist, wird, genau wie zuvor
beschrieben, die Drehzahl abgesenkt und nach
Füllung der Auslaufkapillare 46 wieder erhöht, so daß
die Flüssigkeit aufgrund der erfindungsgemäßen Wirkungs-
weise des Mischventils 28 in den Küvettenvorraum 52
und von dort in den Meßraum 50 eindringt. Das zweite
Mischventil wird zweckmäßigerweise auch dann vorgesehen,
wenn vom Reaktionsablauf her keine zweite Inkubations-
zeit notwendig ist, weil auch in diesem Falle die er-
findungsgemäße Vorrichtung eine besonders intensive
und schnelle Homogenisierung der in die Staukammer 44
zugeführten Flüssigkeit bewirkt.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Steuern und Mischen einer dem Einfluß der Zentrifugalkraft in einem um eine Achse rotierenden Element, insbesondere dem Rotor (10) eines Zentrifugalanalysators ausgesetzten Flüssigkeitsströmung, wobei die zu steuernde Flüssigkeitsmenge ein begrenztes Volumen hat, dadurch gekennzeichnet, daß
- 5 im Strömungskanal (22, 32 - 36, 48) für die Flüssigkeit mindestens eine Staukammer (38) vorgesehen ist, deren Rauminhalt größer ist als das maximale Flüssigkeitsvolumen und die so geformt ist, daß die Flüssigkeit bei einer Rotation des Elementes (10)
- 10 mit einer hinreichend hohen ersten Drehzahl in ihr verbleibt und
- 15 mit der Staukammer (38) ein Auslaufkanal (40) in Verbindung steht, der so geführt und angeordnet ist, daß mindestens ein Teil davon radial näher zur Rotationsachse (R) als die Flüssigkeitsoberfläche (80) während der Rotation mit der ersten Drehzahl
- 20 liegt, dessen Wände aus einem von der Flüssigkeit benetzbaren Material bestehen und dessen Querschnitt so gestaltet ist, daß die Flüssigkeit bei einer zweiten Drehzahl, die kleiner ist als die erste Drehzahl, durch Grenzflächenkraft getrieben in den Auslaufkanal (40) eindringt.
- 25
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Auslaufkanal (40) an einer solchen Stelle (bei 66) in den Staupraum mündet, daß er schon während der Rotation mit der ersten Drehzahl von der
- 30

Flüssigkeit benetzt wird und mindestens der erste Abschnitt (72) des Auslaufkanals mit einer Komponente in Richtung auf die Rotationsachse (R) verläuft.

5

3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Auslaufkanal (40) in einem mit einer kapillaraktiven Gestaltung oder Füllung versehenen Raum (41) mündet.

10

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Auslaufkanal (40) so verläuft, daß er radial einwärts von der während der Rotation mit der ersten Drehzahl in der Staukammer (38) sich ausbildenden Flüssigkeitsoberfläche (80) einen Scheitelpunkt (76) hat, wobei er in einem ersten Abschnitt (72) bis zu dem Scheitelpunkt (76) mit einer Richtungskomponente auf die Rotationsachse (R) zu und in einem zweiten Abschnitt (73) ab dem Scheitelpunkt (76) mit einer Richtungskomponente radial von der Rotationsachse (R) weg verläuft.

15

20

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Ende des Auslaufkanals (40) weiter weg von der Rotationsachse (R) liegt als der radial äußerste Teil (64) der Staukammer (38).

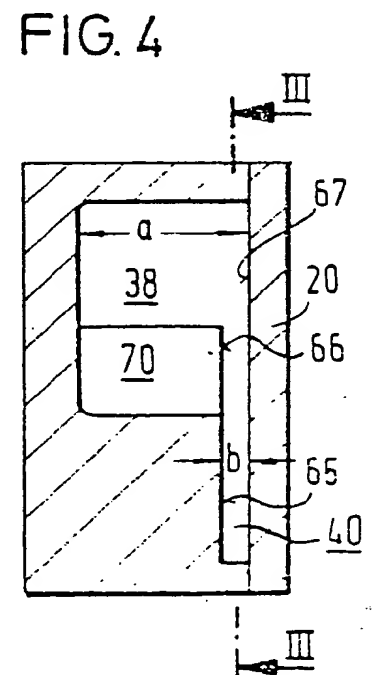
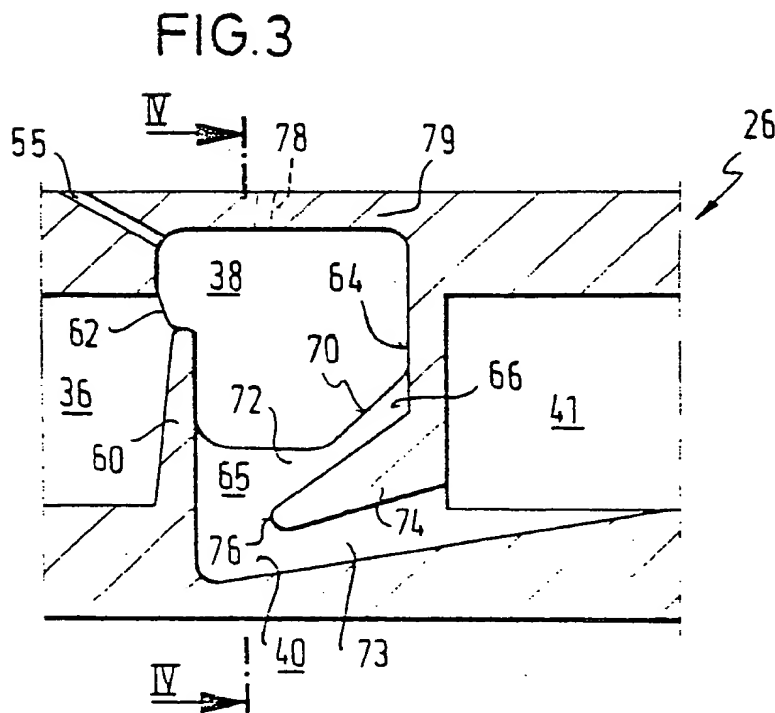
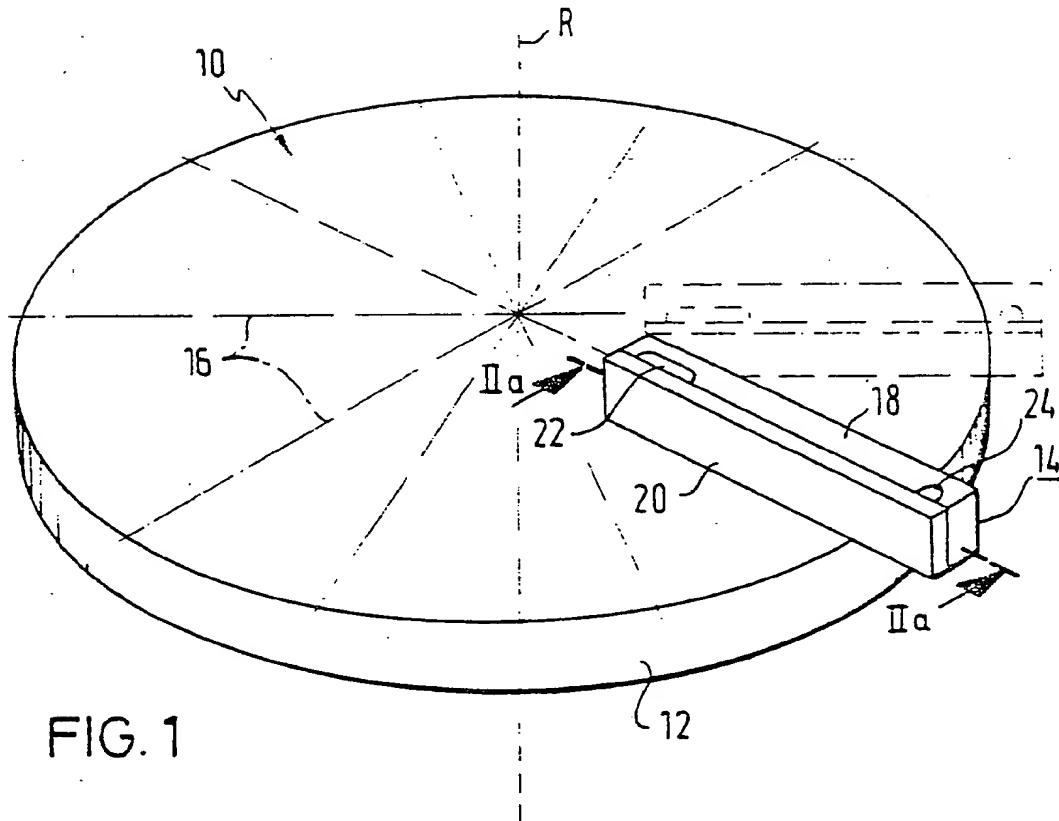
25

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Staukammer (38) eine möglichst kleine benetzte Oberfläche hat.

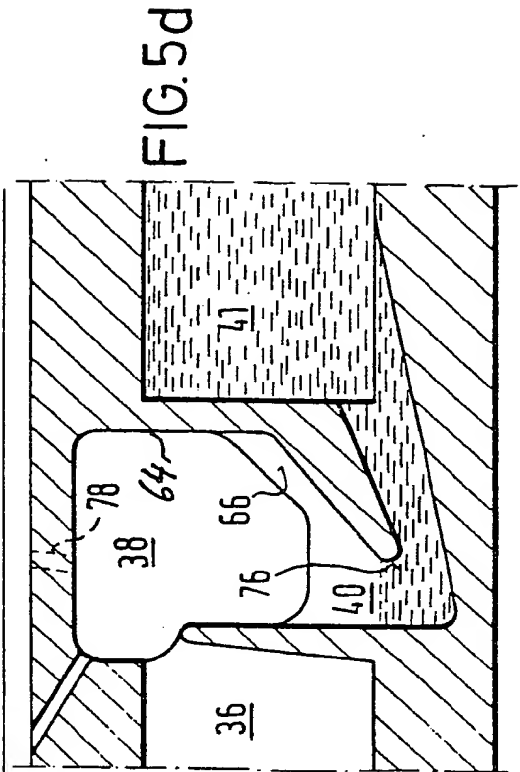
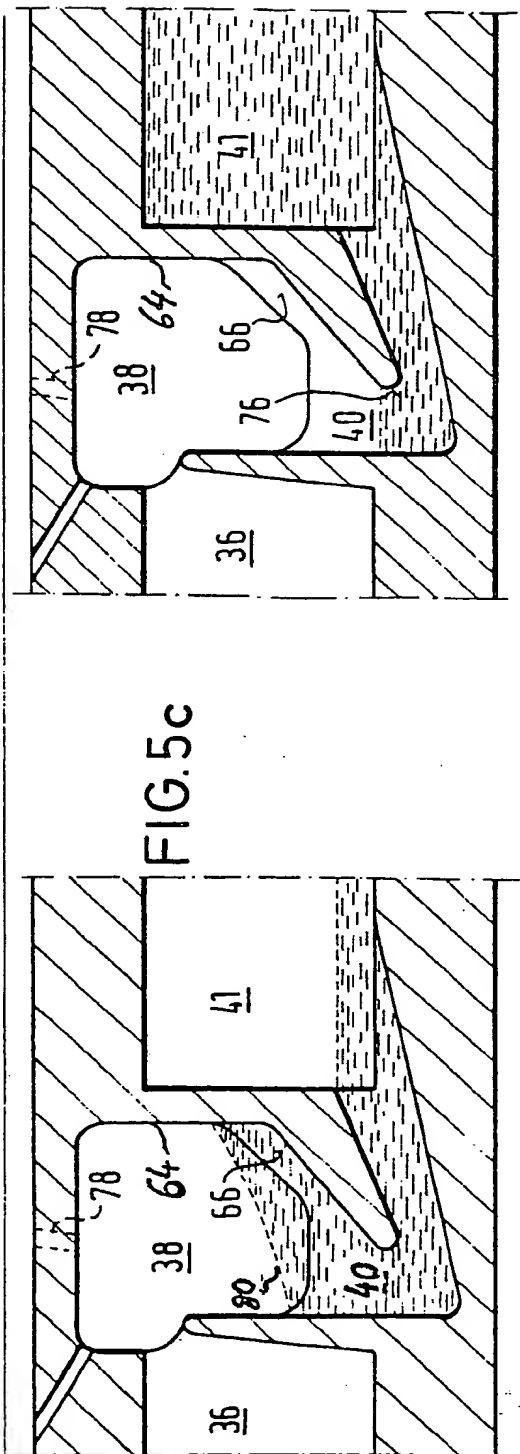
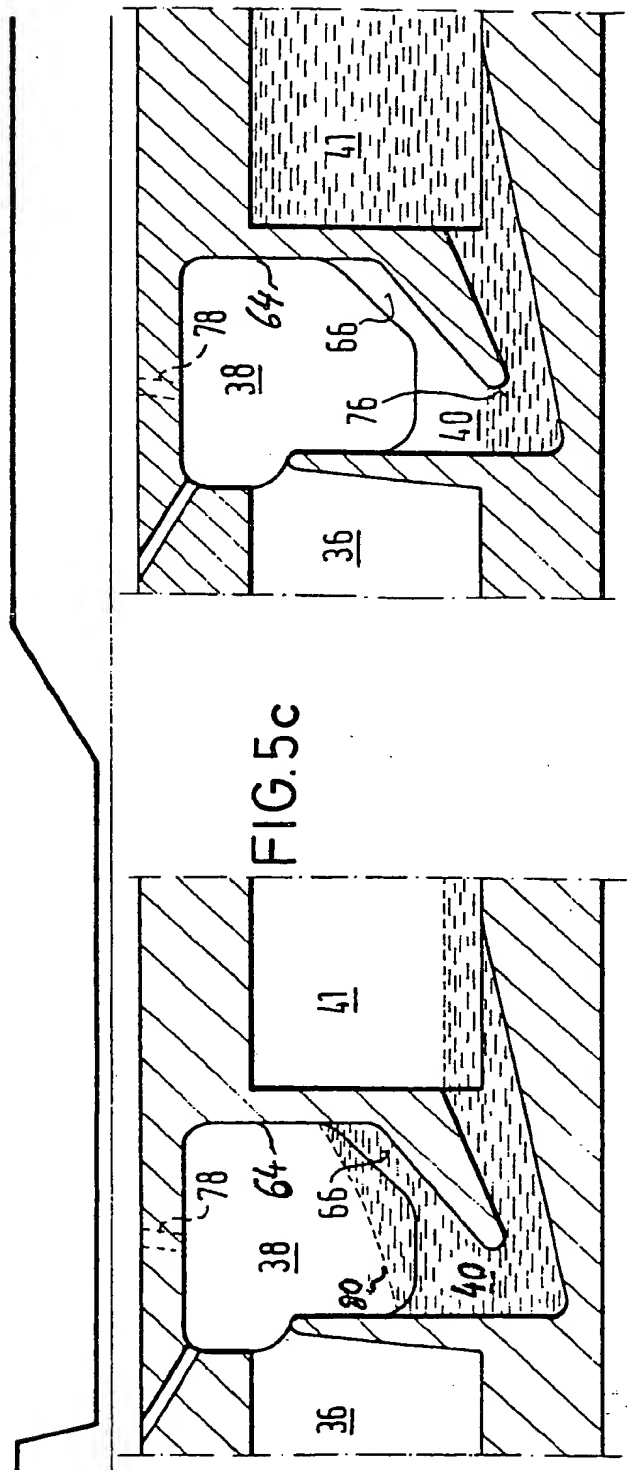
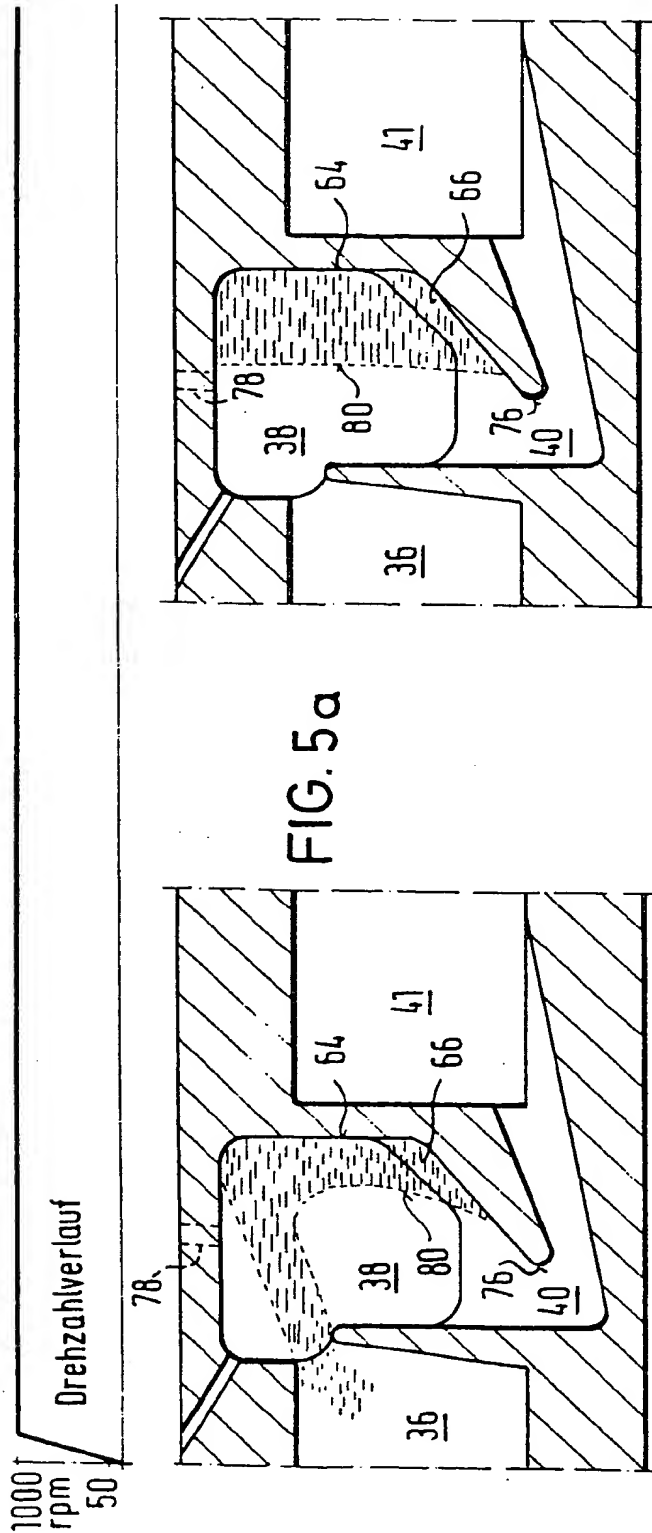
30

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Staukammer (38) in

- 1 ihrer oberen Wand (79) einen Überlauf (78) hat,
durch den bei der ersten Drehzahl ein einen bestimm-
ten Grenzwert übersteigendes Flüssigkeitsvolumen
abfließt.
- 5
8. Verfahren zum Steuern und Mischen einer der Zentri-
fugalkraft in einem um eine Achse rotierenden Element
ausgesetzten Flüssigkeitsströmung in einer Vorrichtung
nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet,
10 daß man die Flüssigkeit mit einer Drehzahl mit Hilfe der
Zentrifugalkraft in die Staukammer treibt, während der ge-
wünschten Aufenthaltsdauer in der Staukammer eine Dreh-
zahl aufrecht erhält, die in einer Zentrifugalbeschleuni-
15 gung resultiert, die größer ist als die Gravitationsbe-
schleunigung, und nach Ablauf der gewünschten Aufenthalts-
dauer in der Staukammer die Drehzahl so weit senkt, daß
die Flüssigkeit den mit der Staukammer verbundenen Aus-
laufkanal durch Grenzflächenkraft getrieben füllt.
- 20
9. Verfahren nach Anspruch 8 zum Betreiben einer Vorrich-
tung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man nach
Füllung des Auslaufkanals die Drehzahl wieder so weit
erhöht, daß die Flüssigkeit durch die Zentrifugalkraft
25 aus dem Auslaufkanal ausgetrieben wird.
- 30
- 35









Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0073512
Nummer der Anmeldung

EP 82 10 7971

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE																	
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 3)														
A	--- DE-B-2 347 465 (UNION CARBIDE CORP.) * Spalte 3, Zeile 17 bis Spalte 4, Zeile 10; Figur 1, Bezugszahl 71 *	1	G 01 N 21/07 B 04 B 5/04														
A	--- US-A-4 035 156 (S.E. SHUMATE) * Anspruch 1; Spalte 2, Zeilen 4-34; Spalte 2, Zeile 62 bis Spalte 3, Zeile 3; Figur 1, Bezugszahl 8; Figur 2 *	1															
A	--- US-A-4 284 602 (A.A. KELTON et al.) * Anspruch 1; Spalte 5, Zeilen 3-61; Figur 5 *	1															
D, A	--- DE-B-2 009 993 (UNITED STATES ATOMIC ENERGY COMMISSION) * Anspruch 1; Spalte 2, Zeilen 38-54; Spalte 4, Zeilen 22-56; Figuren 1-7 *	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 3) B 04 B 5/04 G 01 N 21/00 G 01 N 33/00														
D, A	--- DE-B-2 022 084 (UNITED STATES ATOMIC ENERGY COMMISSION) * Anspruch 1; Spalte 2, Zeilen 6-22; Spalte 3, Zeile 29 bis Spalte 4, Zeile 31; Figuren 1-6 *	1															
--- -/-																	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.																	
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 21-10-1982	Prüfer HOFFMANN D G														
<table border="0"><tr><td>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</td><td>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</td></tr><tr><td>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</td><td>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</td><td>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</td></tr><tr><td>A : technologischer Hintergrund</td><td></td></tr><tr><td>O : nichtschriftliche Offenbarung</td><td></td></tr><tr><td>P : Zwischenliteratur</td><td>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</td></tr><tr><td>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</td><td></td></tr></table>				KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN	E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument	Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument	A : technologischer Hintergrund		O : nichtschriftliche Offenbarung		P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN	E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist																
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument																
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument																
A : technologischer Hintergrund																	
O : nichtschriftliche Offenbarung																	
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument																
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze																	